

## ALPHA-PHENOXYACETIC ACID DERIVS.

Publication Number: 53-071071 (JP 53071071 A), June 24, 1978

### Inventors:

- KUROZUMI SEIJI
- YU TAKESHI
- KOBAYASHI MAKIKO
- HASHIMOTO YOSHINOBU

### Applicants

- TEIJIN LTD (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

Application Number: 51-146551 (JP 76146551), December 08, 1976

### International Class (IPC Edition 2):

- C07D-277/66

### JAPIO Class:

- 14.1 (ORGANIC CHEMISTRY--- Organic Compounds)
- 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY--- Medicine)

### Abstract:

PURPOSE: alpha.-Phenoxyacetic acid derivs. I(R<sup>1</sup>) is H, 1-10C hydrocarbon residue; R<sup>2</sup> is H, 1-10C hydrocarbon residue; inorganic or organic basic cation), e.g. 2-(m-(alpha.-ethoxycarbonyl)-ethoxyphenyl) benzothiazole. (From: *Patent Abstracts of Japan*, Section: C, Section No. 21, Vol. 02, No. 105, Pg. 1996, August 30, 1978 )

### JAPIO

© 2005 Japan Patent Information Organization. All rights reserved.

Dialog® File Number 347 Accession Number 269071

⑩日本国特許庁 ⑪特許出願公開  
公開特許公報 昭53-71071

⑤Int. Cl.<sup>2</sup> 識別記号 ②日本分類 厅内整理番号 ④公開 昭和53年(1978)6月24日  
C 07 D 277/66 16 E 352 6762-44 発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

④α-フェノキシ酢酸誘導体  
②特 願 昭51-146551  
②出 願 昭51(1976)12月8日  
②發明者 黒住精二  
同 融健  
日野市多摩平3-18-4

②発明者 小林真喜子  
日野市日野2634  
同 橋本喜信  
藤沢市鵠沼海岸 7-6-8  
③出願人 帝人株式会社  
大阪市東区南本町1丁目11番地  
④代理人 弁理士 前田純博

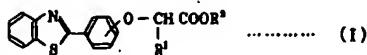
明 翻 译

## 1. 発明の名称

## α-フェノキシ酢酸誘導体

## 2 特許請求の範囲

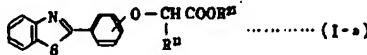
### 1. 下記式(I)



式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数1～10の炭化水素基、R<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1～10の炭化水素基または無機もしくは有機塩基カチオン。

で表わされる  $\alpha$ -フェノキシ酢酸鈉導体。

## 2 下配式 ( I - 8 )



式中,  $R^{\text{H}}$  は水素原子またはメチル基,  $R^{\text{D}}$  は水素原子, メチル基またはエチル基。

で表わされる特許請求の範囲第1項に記載の  
a-フェノキシ酢酸鈉等。

1 フエノキシ基のフェニレン基がヨーフェニレン又はヨーフエニレンである特許請求の範囲第1項又は第2項のいずれかに記載のα-フェノキシ酢酸誘導体。

## 発明の詳細な説明

本発明はヒーフエノオキシ酢酸銀導体に関する。更に詳細には医薬として有用なベンゾテアゾール骨格を含むヒーフエノオキシ酢酸銀導体を提供するものである。

從来、ローフエノオキシ節膜誘導体のあるものは、抗炎症活性、及び低コレステロール活性低脂質活性を示すことが知られている。(例えば、米田等許第3960874(1976)、特開昭31-8228号およびベルギー特許第839873(1976)参照)。しかしながら本発明者の知るかぎりベンゾチアゾール環のような3環性の置換基を有するローフエノオキシ節膜誘導体は知られていない。

本発明者は、上記の如き薬理活性を期待される新規なローフエノキシ酢酸誘導体を提供すべく誠意研究した結果、本発明に到達したものである。

すなわち、本発明は、

下記式(I)



式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数1～10の炭化水素基、R<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1～10の炭化水素基または無機もしくは有機塩基カチオン。

で表わされるローフエノキシ酢酸誘導体である。

上記式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数1～10の炭化水素基である。炭素数1～10の炭化水素基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ダラニル基等である。又、R<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1～10の炭化水素基または無機もしくは有機塩基カチオン。

本発明の上記式(I)（式(I-a)を含む）で表わされるエノキシ酢酸誘導体の例をあげれば、例えば、

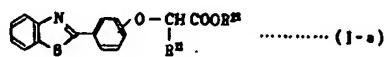
2-[ロ-( $\alpha$ -エトオキシカルボニル)エトオキシフェニル]ベンゾテアゾール、  
2-[ロ-( $\alpha$ -ヒドロキシカルボニル)エトオキシフェニル]ベンゾテアゾール、  
2-[ロ-( $\alpha$ -ヒドロキシカルボニル)エトオキシフェニル]ベンゾテアゾール、  
2-[ロ-( $\alpha$ -メトオキシカルボニル)エトオキシフェニル]ベンゾテアゾール、  
2-[ロ-( $\alpha$ -1-ブトオキシカルボニル)エトオキシフェニル]ベンゾテアゾール、  
2-[ロ-(セドロキシカルボニル)メトオキシフェニル]ベンゾテアゾール、  
2-[ロ-(デシルオキシカルボニル)メトオキシフェニル]ベンゾテアゾール等をあげることができる。

しかして、本発明で提供されるエノキシ酢酸誘導体は、下記反応式に従つて、アミノテオ

特開昭53-710712

しくは有機塩基カチオンである。炭素数1～10の炭化水素基としては、例えば、上記と同じ基があげられ、無機もしくは有機塩基カチオンとは、カルボキシル基と無機もしくは有機塩基とで形成された塩中に占める無機もしくは有機塩基に由来するカチオンを意味しており、従つて、塩の表現での例をあげれば、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等があげられる。

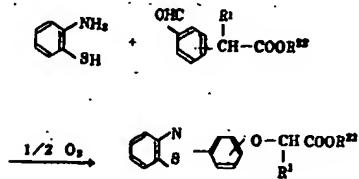
しかして、本発明で提供されるエノキシ酢酸誘導体の好みの塩基は、下記式(I-a)、



式中、R<sup>2</sup>は水素原子またはメチル基、R<sup>2</sup>は水素原子、メチル基またはエチル基。

で表わされるものである。また、エノキシ基のフェニレン基の結合方式についてみれば、エノキシ基のフェニレン基がローフエニレン又はローフエニレン基のものが好みの。

フェノールとアルデヒド(I)とを結合せしめることにより容易に製造することができる。



上記反応式中、R<sup>1</sup>の定義は前記と同じであり、R<sup>2</sup>は炭素数1～10の炭化水素基である。

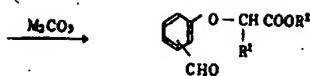
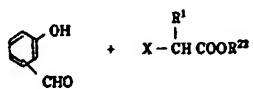
この反応は、例えば、H.P. Lankelmaら、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.) 54 379 (1932) 及び仏国特許第2233049号明細書に記載された方法に従つて、基本的には行なわれる。

すなわち、通常ビリジン麻体中でアミノテオフェノールとアルデヒド(I)とを、混合加熱することにより行なわれる。このとき、反応系中に酸素を吹き込むことにより、中間に生成するベンゾテアゾリン基を含む中間体を容易に目的物

とすることができる。

かくして得られた $\alpha$ -フェノノキシ酢酸誘導体は通常はエステルの形で単離されるので、必要に応じこれを加水分解することにより、上記式(1)中R<sub>2</sub>が水素原子である化合物に変換せしめることができる。また、これを所望により、それを自体公知の方法により塩基と反応させることにより、そのナトリウム塩、カリウム塩、トリエチルアミン塩、等の無機もしくは有機塩基との塩に導くことができる。

この方法で出発原料として使用するアルdehyド(即ち、 $\alpha$ -ヒドロ酢酸誘導体)は、 $\alpha$ -ヒドロキシベンツアルdehyドを、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムの如き塩(M<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)共存下に反応させる(下記反応式)ことにより製造される。



上記反応式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>の定義は上記と同じ、M<sub>2</sub>はアルカリ金属を表わしている。

反応に用いる溶媒としては、アセトン、メチルケトンの如きケトン類が好ましく用いられる。反応は通常は室温付近、すなわち3~40°C付近で、また場合によつては溶媒の還流下に行なわれる。反応後生成物は固生する無機塩を除去した後、溶液から溶媒を留去して得られる。精製は蒸留等によつて容易に行なわれる。

本発明のフェノキシ酢酸誘導体は、コレステロール、脂質低下作用あるいは抗血小板作用、等の生理活性を有することが期待され、従つて抗動脈硬化剤として用いうると十分期待される有用な化合物である。

例えば、2-[ $\alpha$ -( $\alpha$ -ヒドロキシカルガニル)エトオキシフェニル]ベンゾテアゾールは抗炎症作用を有し、抗炎症剤として有用である。

る。

以下に実施例をあげて説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例 1

0-アミノテオフェノール375mgをビリジン4mlに溶解し40°Cで $\alpha$ -( $\alpha$ -エトオキシカルガニル)エトオキシベンツアルdehyド666mgを滴下し、その後反応温度を上げて90~100°Cで一時間反応させた。反応液よりビリジンを除去し、希塩酸(0.5N)5mlを加えて、これに空気を2時間吹き込んだ後エーテルで抽出した。抽出液を常法により処理して1.03gの粗生成物を得た。

このものを薄層クロマトグラフィー(シクロヘキサン:酢酸エチル=8:2)で精製して8.12mgの2-[ $\alpha$ -( $\alpha$ -エトオキシカルガニル)エトオキシフェニル]ベンゾテアゾール(収率9.8%)を得た。このものの性状は下記の通りである。

TLC(シクロヘキサン:酢酸エチル=8:2): R<sub>f</sub>=0.90,  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>溶媒): 1.25(3H, t, J=7Hz),  
1.60(3H, d, J=7Hz), 4.12(2H, q, J=7Hz),  
4.75(1H, q, J=7Hz), 6.2~8.1(8H, m),  
mass(70eV, m/e): 327(M<sup>+</sup>),

#### 実施例 2

2-[ $\alpha$ -( $\alpha$ -エトオキシカルガニル)エチルフェニル]ベンゾテアゾール462mgを1N苛性ソーダ1.6mlと、トリエチルフラン4mlとの中に溶解し、室温にて2時間反応させた。反応液に希塩酸を加えて酸性にした後酢酸エチルで抽出した。抽出物を常法により処理し、4.25mgの2-[ $\alpha$ -( $\alpha$ -ヒドロキシカルガニル)エチルフェニル]ベンゾテアゾール(収率9.8%)を得た。このものの性状は下記の通りである。

mp: 132~134°C  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.7(3H, d, J=7Hz), 3.0(3H, q, J=7Hz), 4.6~8.3(8H, m), 3.4(1H, bs)

このものは下記の性状を示した。

mass (70 eV, m/e); 299 (M<sup>+</sup>),

nmr (Ccl<sub>4</sub> 溶液); 1.23 (3H, t, J=7 Hz),  
 1.60 (3H, d, J=7 Hz), 4.10 (2H, q, J=7 Hz),  
 4.65 (1H, q, J=7 Hz), 6.1~8.2 (8H, m),  
 mass (70 eV, m/e); 327 (M<sup>+</sup>)

## 実施例 3

0-アミノテオフェニール 370 mg をビリジン 5 mL に溶解し, 30~40°C で 2-( $\alpha$ -エトオキシカルボニル)エトオキシベンゾアルデヒド 630 mg を滴下し, その後反応液を 30 分間加熱還流した。反応後, 反応混合物よりビリジンを留去し, 希塩酸 (0.5 N) - 5 mL を加えて, 空気を 2 時間吹き込んだ後, エーテルで抽出した。

抽出液を常法により処理して 0.97 g の粗生成物を得た。

このものを薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン: 酚酸エチル = 8:2) で精製して, 760 mg の 2-( $\alpha$ -エトオキシカルボニル)エトオキシフェニルペンゾテアゾール (収率 77%) を得た。

このものは下記の性状を示した。

TLC (シクロヘキサン: 酚酸エチル = 8:2) Rf = 0.25,

メトオキシカルボニルメトオキシベンゾアルデヒド 420 mg を加え, 実施例 1 の方法と同様に反応処理して, 650 mg の粗生成物を得た。これを薄層クロマトグラフィー (ベンゼン: 酚酸エチル = 4:1) で精製して, 475 mg の 2-( $\alpha$ -メトオキシカルボニルメトオキシフェニル)ペンゾテアゾール (収率 76%) を得た。このものの性状は下記の通りである。

TLC (ベンゼン: 酚酸エチル = 4:1) Rf = 0.75,

nmr (Ccl<sub>4</sub> 溶液); 3.60 (3H, t), 4.60 (2H, s),

6.3~8.2 (8H, m),

mass (70 eV, m/e); 299 (M<sup>+</sup>),

## 実施例 4

## 実施例 4

2-( $\alpha$ -エトオキシカルボニル)エトオキシフェニルペンゾテアゾール 350 mg を 1 N 塩酸ソーダ 1.5 mL とテトラヒドロフラン 2 mL を用いて実施例 2 の方法と同様に処理して, 213 mg の 2-( $\alpha$ -ヒドロキシカルボニル)エトオキシフェニルペンゾテアゾール (収率 67%) を得た。このものの性状は下記の通りである。

mp: 161~165°C

mass (70 eV, m/e); 299 (M<sup>+</sup>),

## 実施例 5

0-アミノテオフェニール 250 mg をビリジン 5 mL に溶解し, これに 30~50°C で 0-

を得た。

このものの性状は下記の通りである。

mp: 143~148°C

mass (70 eV, m/e); 285 (M<sup>+</sup>),

特許出願人 帝人株式会社

代理人 弁理士 前田 純博

## 実施例 6

2-( $\alpha$ -メトオキシカルボニルメトオキシフェニル)ペンゾテアゾール 300 mg を 1 N 塩酸ソーダ 1.0 mL とテトラヒドロフラン 2 mL を用いて実施例 2 の方法と同様に処理して, 270 mg の 2-( $\alpha$ -ヒドロキシカルボニルメトオキシフェニル)ペンゾテアゾール (収率 95%)